

Inhibiteurs de la glycoprotéine IIbIIIa

F. Beygui, J. Silvain, G. Montalescot

Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIbIIIa (GpIIbIIIa) sont des antiagrégants puissants à effet rapide en utilisation intraveineuse, bloquant la voie finale de l'agrégation plaquettaire et réservés aux pathologies coronariennes à haut risque thrombotique. Les trois molécules disponibles ont démontré leur efficacité dans la prévention des événements majeurs décès/infarctus, lorsqu'elles sont utilisées comme traitement adjuvant de l'angioplastie coronaire dans les infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST. Le risque majeur de ces molécules étant celui des hémorragies, leur utilisation doit être considérée en appréciant les risques thrombotiques et hémorragiques.

Mots clés : Thrombose ; Antiagrégant ; Syndrome coronarien aigu ; Infarctus du myocarde ; Intervention coronaire percutanée

Plan

■ Introduction

L'activation et l'agrégation plaquettaires sont au centre des accidents athérothrombotiques aigus, responsables majeurs de la mortalité cardiovasculaire. Le traitement antiagrégant plaquettaire, associé à une réduction de la morbimortalité, est considéré comme une des pierres angulaires du traitement curatif et préventif des pathologies athérothrombotiques telles que la maladie coronaire, les accidents vasculaires cérébraux et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Bien que l'efficacité des antiagrégants usuels tels que l'aspirine ou les thiénopyridines ou l'association complémentaire des deux traitements soit largement démontrée en traitement à long terme de la maladie coronaire stable ou stabilisée, leur efficacité en termes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, mais aussi en termes de prévention des événements thrombotiques aigus, reste partielle, voire nulle, chez certains patients dits résistants à l'aspirine et/ou aux thiénopyridines. Par ailleurs, les accidents coronariens aigus et/ou les interventions coronaires percutanées sont des situations thrombotiques et thrombogéniques qui nécessitent une inhibition plaquettaire agressive et la plus complète possible, d'autant plus qu'une majorité de ces accidents survient chez des patients traités de façon chronique par des antiagrégants.

L'ensemble de ces éléments justifie le recours ponctuel dans les contextes précédemment cités aux inhibiteurs les plus puissants de l'agrégation plaquettaires, les inhibiteurs de l'intégrine αIIb3β, plus communément appelée glycoprotéine IIbIIIa (GpIIbIIIa).

■ Physiopathologie de l'agrégation plaquettaire et de son inhibition

La rupture des plaques dans les syndromes coronariens aigus, tout comme la blessure endothéliale provoquée par les procédures coronaires percutanées, sont systématiquement suivies d'une adhésion et d'une activation plaquettaire aboutissant à la production d'agents proagrégants. Au nombre de ceux-ci se trouvent le thromboxane A2 (TxA2), dont la synthèse est bloquée par l'aspirine, et l'adénosine diphosphate (ADP), dont les récepteurs plaquettaires P2Y12 sont bloqués par les thiénopyridines (Fig. 1, 2). Il existe de nombreuses autres voies d'activation plaquettaire dont la conséquence finale est l'expression et l'activation des intégrines αIIb3β à la surface des plaquettes. Les intégrines αIIb3β sont des dimères composés de deux glycoprotéines membranaires faisant partie de la superfamille des intégrines : l'intégrine αIIb et l'intégrine β3, qui se trouvent sous une forme inactive à la surface des plaquettes. Une fois activé par différents signaux, ce récepteur entraîne une surexpression d'intégrines αIIb β3 qui, après changements conformationnels, exposent une séquence RGD (arginine-glycine-aspartate) ayant une haute affinité pour la chaîne Aα de

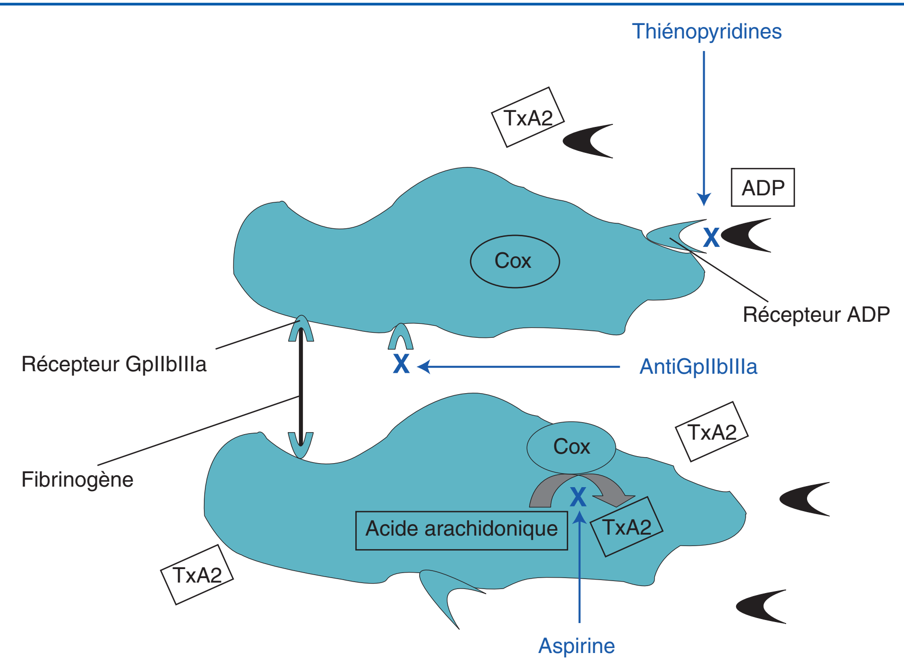


Figure 1. Récepteurs plaquettaires et site d'action des antiagrégants. ADP : adénosine diphosphate ; TxA2 : thromboxane A2.

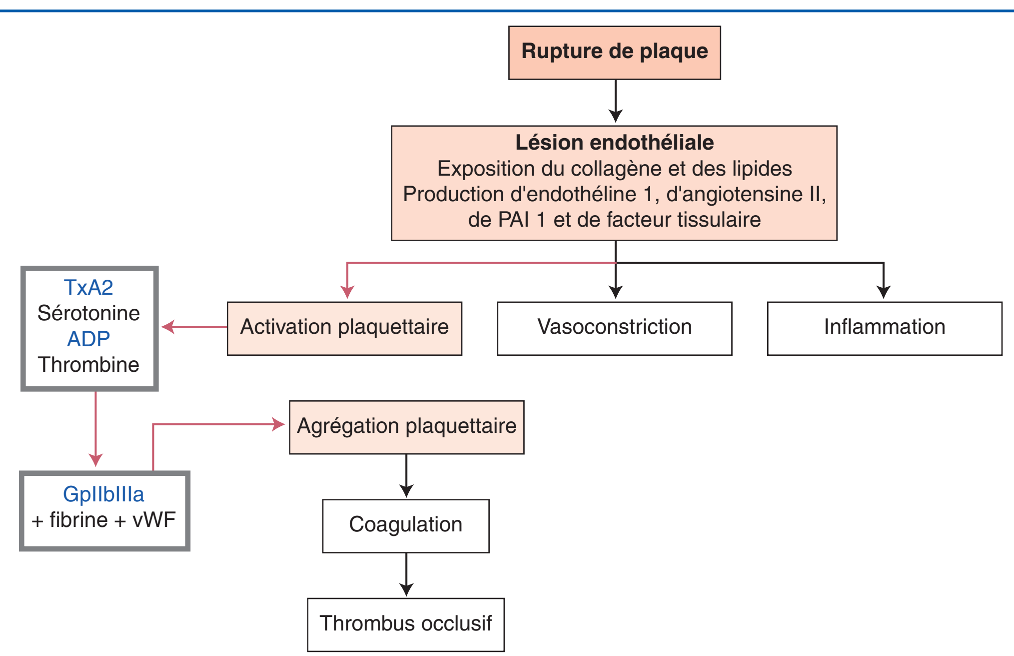


Figure 2. Schéma de l'activation et agrégation plaquettaire dans les syndromes coronariens aigus. vWF : facteur de von Willebrand ; TxA2 : thromboxane A2.

la molécule de fibrinogène. Cette étape permet l'agrégation plaquettaire, ainsi que le rapprochement des molécules de fibrinogène entre elles et leur transformation en fibrine après activation par la thrombine. L'association du récepteur GpIIbIIIa activé et du fibrinogène correspond à la voie finale commune de l'activation de l'agrégation plaquettaire et son blocage aboutit à un effet antiagrégant puissant, quelle que soit la voie d'activation initiale.

■ Pharmacologie des inhibiteurs de la GpIIbIIIa

Actuellement, trois inhibiteurs de la GpIIbIIIa sont commercialement disponibles. Ils sont tous utilisables par voie intraveineuse.

Abciximab (Réopro®)

L'abciximab est le fragment *fragment antigen binding* (Fab) d'un anticorps monoclonal d'origine chimérique murin-humain, le 7E3, bloquant de façon irréversible le récepteur GpIIbIIIa plaquettaire. Il bloque également d'autres intégrines membranaires présentes sur les cellules musculaires lisses, sur les cellules endothéliales (vitronectine) et sur les leucocytes (Mac-1), et réduit la génération de la thrombine induite par le facteur tissulaire. L'abciximab est utilisé par voie intraveineuse avec un bolus de 0,25 mg/kg, suivi d'une perfusion continue de 0,125 µg/kg/min de 12 à 36 heures. Après l'injection d'un bolus, la forme libre plasmatique de l'abciximab disparaît très rapidement de la circulation en raison de sa fixation plaquettaire. La perfusion continue est donc nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques à visée thérapeutique. L'effet biologique de l'abciximab est très rapide et dose-dépendant

après le bolus intraveineux. Cet effet, mesuré ex vivo par le taux d'inhibition de l'activité plaquettaire (IPA) après adjonction d'ADP ou in vivo par la mesure du temps de saignement, reste détectable jusqu'à 10 jours après l'administration du produit, bien que l'efficacité antiagrégante disparaisse en pratique entre 24 à 48 heures après l'administration.

Tirofiban (Aggrastast®)

Le tirofiban est un dérivé non peptidique de la tyrosine, inhibiteur spécifique du récepteur GpIIbIIIa plaquettaire ne bloquant quasiment pas le récepteur de la vitronectine. L'intensité de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par le tirofiban est dose-dépendante. Après une dose de charge initiale, l'inhibition efficace de l'agrégation plaquettaire est obtenue en environ 30 minutes. Le tirofiban est modérément lié aux protéines plasmatiques et son élimination par voie rénale représente 40 % à 70 % de la clairance plasmatique avec une demi-vie plasmatique de 1,6 heure chez le sujet sain. Une activité plaquettaire normale est retrouvée 4 à 8 heures après l'arrêt de la perfusion.

Le tirofiban est utilisé par voie intraveineuse avec une dose de charge initiale de 0,4 µg/kg/min sur 30 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien de 0,1 µg/kg/min en association avec l'héparine et l'aspirine. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la dose de tirofiban est réduite de 50 %. La durée recommandée de traitement est de 48 à 108 heures avec, en cas d'angioplastie coronaire, une poursuite du traitement de 12 à 24 heures.

Eptifibatide (Integrillin®)

L'eptifibatide est un heptapeptide de synthèse reproduisant le schéma d'une désintégrine provenant du venin d'un petit crotale. L'eptifibatide est un inhibiteur spécifique du récepteur GpIIbIIIa avec une activité détectable de blocage du récepteur de la vitronectine, réduisant la génération de la thrombine. L'eptifibatide est faiblement liée aux protéines plasmatiques et son élimination rénale représente 50 % de la clairance corporelle totale avec une demi-vie plasmatique d'environ 2,5 heures. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est très rapide après un bolus intraveineux. La normalisation de la fonction plaquettaire et du temps de saignement est en général rapide (1 à 8 heures), avec néanmoins une variabilité interindividuelle importante. L'eptifibatide est utilisé par voie intraveineuse avec un bolus initial de 180 µg/kg suivi d'une perfusion de 2 µg/kg/min (il est également utilisé avec l'administration d'un double bolus). La durée recommandée du traitement varie en fonction du contexte, allant de 18 heures (après angioplastie coronaire simple) jusqu'à un maximum de 96 heures.

■ Place des inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans les syndromes coronariens aigus

Les antiGpIIbIIIa ont été développés et évalués en premier lieu par des études randomisées dans le cadre de prévention des complications thrombotiques de l'angioplastie coronaire percutanée. Les Tableaux 1 et 2 résument les antiagrégants actuellement disponibles en cardiologie, ainsi que leurs indications en fonction du tableau clinique.

Les inhibiteurs des GpIIbIIIa ont été étudiés dans différents cadres cliniques :

- à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage du segment ST (IDMST+) traité par angioplastie primaire, angioplastie facilitée (antiGpIIbIIIa seul ou en association avec la thrombolyse avant l'angioplastie) ou par thrombolyse avec éventuellement angioplastie de sauvetage ;
- dans les syndromes coronariens aigus (SCA) sans sus-décalage du segment ST (SCAST-) traités par angioplastie ou médicalement ;
- dans l'angioplastie à haut risque angiographique, tout-venant et élective.

Angioplastie primaire à la phase aiguë des IDMST+

Globalement, parmi les trois molécules disponibles, l'abciximab est celle qui a été le plus étudiée dans cette indication avec plusieurs études randomisées contre placebo. Les résultats de ces études sont rapportés dans le Tableau 3 [1-10].

La méta-analyse de Montalescot et al. [11] regroupe les données individuelles d'un total de 1 101 patients provenant des études ISAR-2 [2], ADMIRAL [3] et ACE [12] évaluant l'abciximab contre le placebo dans cette indication. Elle montre une diminution du risque relatif (RR) de 37 % sur le critère composite décès/réinfarctus et ce, jusqu'à 3 ans de suivi chez ces patients à haut risque (19 % avec placebo et 12,9 % avec l'abciximab, RR [IC 95 %] : 0,633 [0,452-0,887] p = 0,008). La réduction du critère combiné est essentiellement due à une diminution de 59 % du taux de réinfarctus (5,5 % contre 2,3 % avec l'abciximab, RR [95 % IC] : 0,41 [0,203-0,831] p = 0,013), bien que la réduction de la mortalité seule approche la significativité (14,3 % contre 10,9 % avec l'abciximab, RR [95 % IC] : 0,695 [0,482-1,003] p = 0,052). En revanche, l'abciximab est associé à une augmentation de 0,6 % du risque absolu des hémorragies sévères, sans augmentation du risque d'hémorragies intracrâniennes.

Dans la méta-analyse de Keeley et al. [13], regroupant les données globales de neuf études de plus petite taille, publiées ou non, sur un total de 1 074 patients, il n'avait pas été retrouvé de différence sur les critères décès à court terme,

Tableau 1.
Antiagrégants plaquettaires usuels en cardiologie.

Classe	Molécule	Effet	Administration	Dose de charge	Délai première dose-effet	Traitement après ICP	Ajustement de la dose dans l'IRC
Aspirine	Aspirine	Irréversible	Oral/i.v. [a]	75-325 mg/250-500 mg [a]	< 1 h	75-100 mg/jour	Non
Thiénopyridines	Ticlopidine	Irréversible	Oral	1 000 mg	24-48 h	500 mg/jour	Non
	Clopidogrel	Irréversible	Oral	300 600/900 mg [b]	6-24 h 2-6 h	75 mg/jour	Non
Inhibiteur de la GpIIbIIIa	Abciximab	Irréversible	i.v.	0,25 mg/kg	minutes	0,125 µg/kg/min pendant 12 h	Non (déconseillé si IRC sévère)
	Eptifibatide	Réversible	i.v.	2 bolus de 180 µg/kg à 10 min d'écart	minutes	2 µg/kg/min pendant 18 h	Non (déconseillé si IRC sévère)
	Tirofiban	Réversible	i.v.	0,4 µg/kg/min pendant 30 min	minutes	0,1 µg/kg/min pendant 12 h	Oui, demi-dose si CrCl < 30ml/min

ICP : intervention coronaire percutanée ; IRC : insuffisance rénale chronique ; i.v. : intraveineuse ; CrCl : clairance de la créatinine.
[a] Dans certains pays.
[b] Chez le patient sans prétraitement admis pour une procédure urgente.

Tableau 2.
Utilisation des antiagrégants plaquettaires lors des interventions coronaires percutanées (ICP).

Présentation clinique		Avant l'angioplastie	Pendant l'angioplastie	Après l'angioplastie
Angioplastie élective	Faible risque	Aspirine 75-325 mg Clopidogrel 300 mg si > 6 h ou 600/900 mg si < 6 h avant ICP	Abciximab ou eptifibatide si haut risque angiographique	Aspirine 75-100 mg/jour Clopidogrel 75 mg/jour minimum 3-4 semaines jusqu'à 9-12 mois [a]
	Haut risque (diabétiques, multitronculaires, thrombus, lésions complexes)	Aspirine 75-325 mg Clopidogrel, 300 mg si > 6 h ou 600/900 mg si < 6 heures avant ICP	Abciximab ou eptifibatide	Aspirine 75-100 mg/jour Clopidogrel 75 mg/jour minimum 3-4 semaines jusqu'à 9-12 mois [a] AntiGpIIbIIIa 12-18 h
SCAST-	Procédure sans urgence	Aspirine 75-325 mg Clopidogrel, 300 mg si > 6 h ou 600/900 mg si < 6 h avant ICP	Eptifibatide ou tirofiban débuté en amont de la procédure	Aspirine 75-100 mg/jour Clopidogrel 75 mg/jour 9-12 mois [a] AntiGpIIbIIIa 12-18 h
	Procédure urgente	Aspirine 250-325 mg Clopidogrel 600-900 mg Abciximab ou eptifibatide	Abciximab ou eptifibatide	Aspirine 75-100 mg/jour Clopidogrel 75 mg/jour 9-12 mois [a] AntiGpIIbIIIa pendant 12-18 h
IDMST+	Procédure urgente	Aspirine 250-325 mg Clopidogrel 600-900 mg Abciximab dès que possible	Abciximab	Aspirine 75-100 mg/jour Clopidogrel 75 mg/jour au moins 3-4 semaines et jusqu'à 9-12 mois [a] Abciximab pendant 12 h

SCAST- : syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST ; IDMST+ : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.
[a] Chez les patients porteurs d'un stent actif (sirolimus, paclitaxel ou autres), 9 mois de traitement par clopidogrel sont recommandés.

Tableau 3.
Études randomisées comparant un antiGpIIbIIIa contre placebo dans le traitement de l'infarctus du myocarde (IDM) par angioplastie primaire (avec ou sans stent).

Étude	Molécule	*n*	Principaux résultats dans le groupe antiGpIIbIIIa
Rapport [1]	Abciximab	483	Réduction significative du critère composite décès/IDM/revascularisation urgente à 30 jours
ISAR-2 [2]	Abciximab	401	Réduction significative du critère composite décès/IDM/revascularisation urgente à 30 jours
ADMIRAL [3]	Abciximab	300	Réduction significative du critère composite décès/IDM/revascularisation urgente à 30 jours et 6 mois
CADILLAC [4]	Abciximab	2 082	Pas de différence dans l'incidence du critère composite décès/IDM/AVC/revascularisation urgente à 6 mois
Petronio et al. [5]	Abciximab	89	Réduction significative du critère composite décès/IDM/IC/revascularisation du vaisseau cible ou récidive ischémique à 30 jours et 6 mois
Zorman et al. [6]	Abciximab	163	Diminution de la mortalité intrahospitalière et à 6 mois (particulièrement chez ceux recevant l'abciximab en préangiographie)
ACE [7]	Abciximab	400	Réduction significative du critère composite décès/IDM/revascularisation urgente/AVC à 30 jours
Petronio et al. [8]	Abciximab	31	Amélioration de la perfusion myocardique, préservation de l'intégrité microvasculaire et la récupération de la fonction ventriculaire gauche globale et régionale
Steen et al. [9]	Tirofiban	53	Amélioration du signal de perfusion et de la dynamique musculaire régionale étudié par une IRM intrahospitalière
FINESSE [10]	Abciximab	1 624 (2 bras/3)	Pas de différence significative dans le critère composite (décès/IC/FV/choc cardiogénique) à 3 mois

IDM : infarctus du myocarde ; IC : insuffisance cardiaque ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FV : fibrillation ventriculaire.

> *Point important*
>
> L'utilisation d'abciximab à la phase aiguë de l'IDMST+ traité par angioplastie prévient 69 évènements (décès/IDM) pour 1 000 patients traités, et 347 événements sont évités pour 1 000 patients diabétiques traités.

réinfarctus, revascularisation urgente et AVC hémorragique ou non. Une limite majeure de cette méta-analyse est le regroupement d'étude portant sur des molécules différentes ainsi que des études pilotes ou non publiées.

La méta-analyse la plus importante en nombre de patients, bien que sur des données globales est celle de De Luca et al. [14], regroupant 3 949 patients provenant de huit études randomisées utilisant l'abciximab contre placebo avec angioplastie au ballon et/ou avec un stent. Cette étude a montré une diminution de la mortalité à 30 jours (2,4 % vs 3,4 %, p = 0,047) et à 6-12 mois (4,4 % vs 6,2 %, p = 0,01), et des taux de réinfarctus à 30 jours (1 % vs 1,9 %, p = 0,03) associée au traitement par l'abciximab.

Angioplastie facilité par antiGpIIbIIIa seul

Plusieurs études randomisées, rapportées dans le Tableau 4 [6, 17-24], ont comparé une stratégie d'utilisation précoce des antiGpIIbIIIa – notamment l'abciximab – à une stratégie

Tableau 4.
Études randomisées comparant l'administration précoce versus tardive d'inhibiteur de la GpIIbIIIa dans le traitement de l'IDM par angioplastie primaire.

Étude	Molécule	*n*		TIMI2/3 Préangioplastie		TIMI 3 Préangioplastie	
		Précoce	Tardive	Précoce	Tardive	Précoce	Tardive
Zorman et al. [6]	Abciximab	56	56	32 % [a]	13 %	16 % [a]	2 %
TIGER-PA [17]	Tirofiban	50	50	46 % [a]	18 %	32 % [a]	10 %
Cutlip et al. [18]	Tirofiban	28	30	39 %	27 %	32 %	20 %
REOMOBILE [19]	Abciximab	52	48	52 %	48 %	NA	NA
ON-TIME [20]	Tirofiban	251	256	43 % [a]	34 %	19 %	15 %
TITAN [b]	Tirofiban	174	142	46 %	37 %	24 %	19 %
REOPRO-BRIDGING [21]	Abciximab	28	27	61 % [a]	33 %	29 % [a]	7 %
INTAMI [22]	Eptifibatide	52	47 [c]	42 %	33 %	34 % [a]	10 %
ERAMI [23]	Abciximab	36	38	31 %	26 %	11 %	8 %
RELAx-AMI [24]	Abciximab	105	105	40 % [a]	16 %	24 % [a]	10 %

[a] Indique une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,05$).
[b] Non publié, présenté au Texas Heart Institute (2005).
[c] Seuls 42 patients du groupe ont reçu de l'eptifibatide.



Conduite à tenir

L'utilisation systématique de l'abciximab dans le cadre de l'angioplastie primaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est actuellement recommandée par les experts américains et européens. Classe IIa , Niveau de preuve B pour l'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) [15] et grade 1A pour l'American College of Chest Physicians (ACCP) [16].

standard, utilisant ces produits immédiatement avant l'angioplastie coronaire. Ces études, de conceptions relativement hétérogènes, utilisant différentes molécules et manquant de puissance statistique, n'ont pas permis de démontrer un bénéfice clinique significatif de l'utilisation précoce des inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans l'angioplastie primaire. Elles montrent une amélioration significative de la perméabilité et du flux coronaire avant l'angioplastie et une tendance à l'amélioration du flux coronaire après l'angioplastie par l'utilisation précoce des inhibiteurs de la GpIIbIIIa.

Dans une méta-analyse regroupant l'utilisation de l'abciximab ou du tirofiban dans l'angioplastie primaire des IDMST+, l'utilisation d'un antiGpIIbIIIa en préhospitalier, soit dans l'ambulance médicalisée, soit aux service des urgences, était associée à une réduction relative du risque de mortalité de 28 %, comparée à son administration en salle de cathétérisme [25]. Une analyse regroupant six études utilisant l'abciximab avant la salle de cathétérisme retrouve une diminution de 42 % du risque relatif de mortalité à 30 jours par rapport à l'administration après coronarographie [26].

Récemment, la grande étude randomisée FINESSE [10], présentée au congrès 2007 de la Société européenne de cardiologie (ESC), portant sur 2 453 patients et comparant l'administration d'abciximab en préhospitalier versus en salle de cathétérisme, n'a pu montrer le bénéfice du traitement précoce en termes d'évènements ischémiques à 3 mois (10,5 % vs 10,7 %). Le traitement précoce était même associé à un sur-risque hémorragique (taux d'hémorragies majeures 4,1 % vs 2,6 %). Néanmoins, le registre Eurotransfer, présenté au même congrès de l'ESC 2007, a montré une diminution de la mortalité hospitalière et à 30 jours par le traitement précoce par abciximab versus le traitement par angioplastie ; l'étude randomisée Ontime 2, présentée au congrès de l'American College of Cardiology (ACC) 2008, a confirmé encore l'efficacité du tirofiban sur la reperfusion angiographique et électrocardiographique et montré une tendance à la réduction de la mortalité.

En pratique, en l'absence de contre-indication aux produits, un traitement, par abciximab de préférence, peut être administré le plus tôt possible avant l'angioplastie coronaire pour IDM ST+.

Thrombolyse facilitée par antiGpIIbIIIa à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ST+

La libération de la thrombine liée à la fibrine dans les suites de la thrombolyse à la phase aiguë de l'IDM est à l'origine d'une hyperagrégabilité plaquettaire, incriminée dans les phénomènes de réocclusion de l'artère responsable d'infarctus, survenant dans les heures qui suivent la thrombolyse. Il a donc été envisagé d'inhiber l'agrégation plaquettaire par un antiGpIIbIIIa dans la reperfusion coronaire par les fibrinolytiques. Des études de phase II ont montré une amélioration de la reperfusion coronaire par l'association de thrombolytiques à faible dose à des inhibiteurs de la GpIIbIIIa. Ainsi, trois larges études randomisées ont comparé la double association à la thrombolyse seule à pleine dose (ASSENT 3 [27], ENTIRE-TIMI 23 [28] et GUSTO V [29]). Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau 5 [28-32].

La méta-analyse de De Luca [14], regroupant les 23 166 patients de ces trois études, montre une réduction significative du risque de réinfarctus à 30 jours par l'association d'abciximab et de demi-doses de fibrinolytique (2,3 % vs 3,6 %, $p < 0,001$), mais il n'y a pas de bénéfice démontré en termes de mortalité à 30 jours ni à 6 mois. Ce bénéfice est contrebalancé par une augmentation du risque d'hémorragies graves dans le groupe recevant l'association (5,2 % vs 3,1 %, $p < 0,001$). La récente étude CARESS in AMI [33] est détaillée plus bas.



Attention

L'utilisation d'un antiGpIIbIIIa dans une stratégie de reperfusion pharmacologique par thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est déconseillée.

Angioplastie primaire facilitée par l'association d'un antiGpIIbIIIa à une demi-dose de fibrinolytique) dans les SCAST+

Étant donné le caractère progressif et irréversible des dommages ischémiques myocardiques, la relation inverse entre le délai de reperfusion et l'extension de la nécrose et la survie, tout comme la relation directe entre la qualité du flux coronaire

Tableau 5.
Études randomisées comparant l'administration d'inhibiteurs de la GpIIbIIIa en association avec un fibrinolytique dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (SCAST+).

Étude	Thérapie combinée	Traitement de référence	*n*	Données majeures sur l'efficacité avec la thérapie combinée
ADVANCE-MI [30]	Eptifibatide double bolus + ténectéplase	Eptifibatide double bolus	141	Arrêt de l'étude pour faible taux d'inclusion (640 patients prévus)
BRAVE [31]	Abciximab + rétéplase	Abciximab	253	Pas de diminution de la taille d'IDM en scintigraphie par un traitement combiné contre l'abciximab seul
ASSENT 3 [32]	Abciximab + 1/2 dose ténectéplase +HNF	Ténectéplase à pleine dose + HNF ou énoxaparine	6 095	Diminution du critère combiné décès/IDM/ischémie réfractaire à J30, mais augmentation des hémorragies majeures
ENTIRE-TIMI 23 [28]	Abciximab + 1/2 dose ténectéplase + HNF ou énoxaparine	Ténectéplase à pleine dose + HNF ou énoxaparine	483	Diminution du critère combiné décès/IDM à J30 mais augmentation des hémorragies majeures
GUSTO V [29]	Abciximab + 1/2 dose rétéplase	Rétéplase à pleine dose	16 588	Pas de différence sur la mortalité à 1 an, mais augmentation des hémorragies majeures

IDM : infarctus du myocarde ; HNF : héparine non fractionnée.

Tableau 6.
Études randomisées évaluant l'angioplastie primaire (ICP) facilitée par un fibrinolytique avec administration d'inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans les SCAST+.

Étude	Thérapie combinée	Traitement de référence	*n*	Données majeures sur l'efficacité avec la thérapie combinée
GRACIA-2 [34]	ICP + ténectéplase dose pleine + abciximab (23 %)	ICP + abciximab (87 %)	205	Critère combiné décès/IDM/ischémie réfractaire à J6 et 6 mois
ASSENT 4-PCI [35]	ICP + ténectéplase dose pleine + abciximab (10 %)	ICP + abciximab (50 %)	1 667	Arrêt prématuré de l'étude par le *safety monitoring board* pour un excès de mortalité intrahospitalier dans le bras thérapie combinée (6 % vs 3 %, p = 0,01)
CARESS-in-AMI [33]	Abciximab + 1/2 dose de rétéplase + ICP	Abciximab + 1/2 dose de rétéplase + ICP de sauvetage	600	Diminution du taux du critère combiné décès/IDM/ischémie réfractaire à J30 dans le groupe PCI Pas d'effet sur la mortalité seule
FINESSE [10]	Abciximab préhospitalier + 1/2 dose de rétéplase + ICP	Abciximab préhospitalier ou en salle de KT + ICP	2 453	Pas de différence significative sur le critère composite (décès/IC/FV/choc cardiogénique) à 3 mois

ICP : interventions coronaires percutanées ; IC : insuffisance cardiaque ; KT : cathétérisme.

antérograde et la survie, la restauration d'un certain degré de flux coronaire le plus précocement possible avant la reperfusion complète par angioplastie semble être une attitude attractive.

Plusieurs études randomisées ont évalué l'apport de l'association de faibles doses de thrombolytiques aux inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans une stratégie d'angioplastie primaire facilitée, comparé à l'utilisation de ces derniers seuls.

Ces études, aux stratégies thérapeutiques hétérogènes, sont résumées dans le Tableau 6 [10, 33-35].

Les études GRACIA-2 [34] et ASSENT-4 PCI [35] ont comparé l'angioplastie facilitée par une dose pleine de fibrinolytique avec utilisation partielle d'antiGpIIbIIIa à l'angioplastie primaire. L'étude ASSENT-4 PCI a été arrêtée prématurément en raison d'un excès de mortalité intrahospitalière dans le groupe angioplastie facilité par la thrombolyse, malgré un taux de flux coronaire TIMI 3 plus important dans ce groupe en fin de procédure.

Dans la méta-analyse de Collet et al. [36], l'angioplastie primaire facilitée par la thrombolyse avec ou sans antiGpIIbIIIa est associée à une augmentation non significative du risque de décès à 90 jours, ainsi qu'à une augmentation relative de 68 % des récidives d'IDM (3,0 % à 5,0 %, p = 0,013) sans augmentation significative du risque hémorragique.

Deux grandes études récentes, CARESS-in-AMI [33] et FINESSE [10], complètent les données sur les stratégies de reperfusion (Tableau 6).

L'étude CARESS-in-AMI [33] a évalué une stratégie de reperfusion par une thérapie combinée (antiGpIIbIIIa avec une demi-dose de fibrinolytique) associée à une angioplastie primaire systématique, contre une stratégie de traitement conservateur avec transfert retardé après thrombolyse seule au-delà de 24 heures ou transfert pour angioplastie de sauvetage en cas d'échec de reperfusion. Cette étude, bien que sous-dimensionnée par rapport au nombre de patients prévu initialement (600 patients au lieu de 1 800), montre un bénéfice sur un critère combiné (évènements ischémiques/décès) avec une augmentation non significative des saignements majeurs à 30 jours.

Cette stratégie pourrait être envisagée en présence d'un IDMST+ à haut risque et en l'absence d'accès immédiat à un centre d'angioplastie primaire.

L'étude FINESSE [10], évaluant l'angioplastie facilitée par l'association antiGpIIbIIIa avec une demi-dose de fibrinolytique à l'angioplastie facilitée par abciximab seul (avant ou pendant l'angioplastie), a regroupé 2 453 patients. Elle n'a pas montré de différence en termes d'efficacité sur un critère combiné à 3 mois avec un excès des saignements majeurs dans le groupe angioplastie facilitée par l'association des deux molécules par rapport au groupe angioplastie primaire (4,8 % vs 2,6 %).


Attention

L'angioplastie primaire facilitée par l'association d'un antiGpIIbIIIa et d'une demi-dose de fibrinolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est déconseillée.

Tableau 7.
Études randomisées comparant les inhibiteurs de la GpIIbIIIa au placebo dans l'angioplastie coronaire en dehors des études spécifiques dans l'infarctus aigu du myocarde.

Étude	Molécule	*n*	Procédure/ présentation clinique	Données majeures sur l'efficacité dans le groupe antiGpIIbIIIa
EPIC [37]	Abciximab	2 099	Ballon seul/tout venant haut risque	Réduction significative par l'abciximab des événements ischémiques notamment revascularisation à 6 mois et du critère combiné décès/infarctus/revascularisation à 3 ans
EPILOG [38]	Abciximab	2 792	Ballon/tout venant sauf IDM	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus/revascularisation urgente à 30 jours par l'abciximab
CAPTURE [39]	Abciximab	1 266	Ballon/angor réfractaire sauf IDM	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus/revascularisation à 3 mois et du risque d'IDM seul avec l'abciximab mais plus de saignements majeurs
EPISTENT [40]	Abciximab	1 603	Stent/tout venant sauf IDM	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus/revascularisation à 3 mois avec l'abciximab
IMPACT-II [41]	Eptifibatide	4 010	Diverses/tout venant	Réduction significative par l'eptifibatide des complications angiographiques et de l'élévation des CPK en postprocédure
ESPRIT [42]	Eptifibatide	2 064	Stent/élective	Réduction significative par l'eptifibatide du critère combiné décès/infarctus/revascularisation urgente à 48 h et 30 jours
RESTORE [43]	Tirofiban	2 141	Ballon/SCA sauf IDM	Réduction significative par le tirofiban du critère combiné décès/infarctus/revascularisation urgente et stent pour occlusion coronaire aiguë à 2 jours et 7 jours mais pas à 30 jours

SCA : syndrome coronaire aigu ; IDM : infarctus du myocarde ; CPK : créatine phosphokinase.

Tableau 8.
Études randomisées comparant l'administration d'inhibiteurs de la GpIIbIIIa contre placebo dans l'angor instable.

Étude	Molécule	*n*	Données majeures sur l'efficacité dans le groupe antiGpIIbIIIa
PRISM [44]	Tirofiban	3 232	Réduction significative du critère combine décès/infarctus/ischémie réfractaire à 48 h et mortalité à 30 jours par le tirofiban mais absence de différence significative sur le critère combiné à 30 jours
PRISM-PLUS [45]	Tirofiban	1 915	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus/ischémie réfractaire à 7 jours et 30 jours et à 6 mois par le tirofiban
PARAGON-A [46]	Lamifiban [a]	2 282	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus à 6 mois par le lamifiban à faible dose
PARAGON-B [47]	Lamifiban	5 225	Pas de différence significative entre le lamifiban et le placebo
PURSUIT [48]	Eptifibatide	10 948	Réduction significative du critère combiné décès/infarctus à 96 h, 7 jours et 30 jours par l'eptifibatide
GUSTO-IV ACS [49]	Abciximab	7 800	Pas de différence significative entre l'abciximab et le placebo
Schulman et al. [50]	Eptifibatide	227	Réduction des épisodes d'ischémie sur enregistrement Holter par l'eptifibatide

[a] Le lamifiban n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché et n'est pas disponible en France.

Inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST

Les trois inhibiteurs de la GpIIbIIIa ont été largement évalués dans différentes stratégies de prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST (Tableaux 7 et 8) [37-50].

Inhibiteurs du récepteur GpIIbIIIa en prétraitement ou traitement adjuvant d'une stratégie invasive avec angioplastie coronaire

La méta-analyse de Boersma et al. [51], regroupant 31 402 patients pris en charge pour un SCAST- provenant de six études randomisées, a montré une réduction significative de 9 % des taux du critère combiné décès et IDM à 5 jours (OR = 0,84 [0,77-0,93]) et à 30 jours (OR = 0,91 [0,85-0,99]) par les inhibiteurs de la GpIIbIIIa. Cette efficacité est significative lorsque les inhibiteurs de la GpIIbIIIa sont associés à un traitement par héparine. L'analyse des sous-groupes montre une efficacité globalement consistante, mais le bénéfice est particulièrement marqué chez les patients à haut risque (patients diabétiques, patients avec un sous-décalage du segment ST et patients ayant un taux de troponine élevé) et chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire pendant l'hospitalisation initiale. L'utilisation des inhibiteurs de la GpIIbIIIa est associée à une augmentation des saignements majeurs, mais sans augmentation des saignements intracrâniens.



À retenir

L'utilisation d'un antiGpIIbIIIa (eptifibatide ou tirofiban) est actuellement recommandée en prétraitement avant angioplastie chez les patients présentant un SCAST- à haut risque : taux de troponine élevé, sous-décalage du segment ST ou patient diabétique (classe IIa-A pour l'ESC [52]). Chez les patients à haut risque non prétraités par antiGpIIbIIIa, l'abciximab est recommandé après l'angiographie (classe I-A pour l'ESC [52]) lorsque l'indication de l'angioplastie est retenue ; l'eptifibatide ou le tirofiban ont moins d'études dans cette indication (classe IIa-B pour l'ESC [52]).

Inhibiteurs du GpIIbIIIa dans une stratégie médicale conservative

Les inhibiteurs de la GpIIbIIIa ont été évalués dans les SCAST-, que la stratégie soit invasive ou médicale (Tableaux 7, 8). Les méta-analyses de Boersma [51] et de Roffi [53] ont montré un bénéfice des antiGpIIbIIIa dans les sous-groupes de patients à risque, en particulier les diabétiques, ceux avec un sous-décalage du segment ST et/ou élévation des taux de troponine et ceux avec une angioplastie coronaire.

> **“ À retenir**
>
> Le bénéfice des antiGpIIbIIIa dans une stratégie de prise en charge purement médicale n'est pas très clairement démontré. L'utilisation de ces molécules chez les patients à haut risque, traités médicalement, doit être discutée au cas par cas et en considérant le rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique [52].

Doses de charge de clopidogrel et inhibiteurs de la GpIIbIIIa

La plupart des études sus-mentionnées ont été réalisées avant l'utilisation de dose de charge de clopidogrel (300 mg, 600 mg ou 900 mg).

L'étude randomisée ISAR-REACT 2 [54], regroupant 2 022 patients, a permis de distinguer les SCA à troponine « négative », qui ne bénéficient pas du traitement par abciximab lorsqu'un prétraitement de plus de 2 heures a été réalisé par 600 mg de clopidogrel, des SCA à haut risque, à troponine « positive », qui bénéficient de l'abciximab en plus du clopidogrel.

Inhibiteurs de la GpIIbIIIa dans l'angioplastie élective

Alors qu'à la fin des années 1990 les études cliniques comparant l'abciximab au placebo dans l'angioplastie coronaire tout-venant (Tableau 7), y compris élective, avaient montré la supériorité de cette stratégie par rapport au traitement conventionnel, notamment chez le diabétique et les patients à haut risque, la systématisation de la bithérapie antiagrégante avant et après angioplastie coronaire a réduit l'intérêt de celle-ci. En effet, les études randomisées ISAR-REACT [55] (patients tout-venant) et ISAR-SWEET [56] (patients diabétiques) n'ont pas démontré la supériorité du traitement supplémentaire par abciximab lorsqu'un prétraitement par clopidogrel de 600 mg avait été administré plus de 2 heures avant l'angioplastie élective.

> **“ À retenir**
>
> L'utilisation des antiGpIIbIIIa dans l'angioplastie élective doit être évaluée au cas par cas dans certaines situations à haut risque angiographique (lésions complexes, thrombus visible, occlusion aiguë ou menace d'occlusion aiguë, *no* ou *slow flow*,) avec une recommandation de classe IIa-C pour l'ESC [57].

Accidents hémorragiques sous inhibiteurs de la GpIIbIIIa

Dans la méta-analyse de De Luca [14], les taux d'hémorragie intracrânienne étaient comparables entre les groupes recevant l'abciximab ou le placebo (0,61 % vs 0,62 %) quelle que soit la stratégie de reperfusion, angioplastie primaire ou thrombolyse. En revanche, les taux globaux d'hémorragie étaient plus élevés dans le groupe des patients traités par thrombolyse et l'abciximab comparés à ceux traités par thrombolyse seule (5,2 %, vs 3,1 %, $p < 0,001$). En ce qui concerne les patients traités par angioplastie, les taux globaux d'hémorragie était comparables entre les deux groupes recevant ou pas l'abciximab (4,7 % vs 4,1 %, $p = 0,36$).

Conclusion

Les inhibiteurs de la GpIIbIIIa sont des molécules uniques ayant un effet antiplaquettaire puissant et rapide en utilisation intraveineuse. De nombreuses études ont tenté de trouver quelles étaient les indications optimales de chacune des molécules actuellement disponibles. L'effet antithrombotique sur la voie finale de l'agrégation plaquettaire entraîne une diminution des évènements ischémiques, mais une augmentation du risque hémorragique. Ainsi, leur bénéfice est le plus net dans les situations à haut risque thrombotique comme l'infarctus du myocarde ST+ ou les syndromes coronariens aigus ST- à haut risque et traités par angioplastie coronaire, où le risque hémorragique est inférieur au bénéfice en termes de prévention d'événements ischémiques majeurs.

Références

[1] Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;**98**:734-41.

[2] Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:915-21.

[3] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;**344**:1895-903.

[4] Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**346**:957-66.

[5] Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002;**143**:334-41.

[6] Zorman S, Zorman D, Noc M. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;**90**:533-6.

[7] Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1879-85.

[8] Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;**24**:67-76.

[9] Steen H, Lehrke S, Wiegand UK, Merten C, Schuster L, Richardt G, et al. Very early cardiac magnetic resonance imaging for quantification of myocardial tissue perfusion in patients receiving tirofiban before percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;**149**:564.

[10] Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;**147**:E16.

[11] Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007;**28**:443-9.

[12] Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004;**109**:1704-6.

[13] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;**367**:579-88.